ÜBER
STRUMA BEI MORBUS BASEDOWII

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

Dr. P. VON BAUMGARTEN

o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie,
Vorstand des pathologischen Instituts zu Tübingen.

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT VON

KARL LUDWIG OTTO
Medizinalpraktikant aus Luckenwalde

TÜBINGEN 1909

SONDERDRUCK
aus „Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen Bd. VII, p. 359-373.
Verlag von S. Hirzel in Leipzig
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: **Prof. Dr. P. v. Baumgarten.**

Tübingen, November 1909.

MEINER LIEBEN MUTTER

und dem Andenken

MEINES TEUREN VATERS

gewidmet

Für die Pathogenese der Basedowschen Krankheit hat die im Beginn der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts von Möbius aufgestellte Schilddrüsentheorie trotz der Angriffe, die sie erfahren hat, doch heute allgemeine Anerkennung gefunden. Möbius glaubte die Ursache für alle diese Symptome, die unter dem Namen des Morbus Basedowii zusammengefafst werden, in einer Erkrankung der Schilddrüse suchen zu müssen. Er nahm an, dafs das aus der pathologisch veränderten Schilddrüse stammende und im Blute kreisende Sekret die organischen und funktionellen Störungen verursache, und zwar infolge eines in ihm enthaltenen Giftstoffes, der sich im normalen Schilddrüsensekret nicht fände.

Im Anschlufs an diese Theorie ist der Schilddrüsenveränderung, die sich konstant bei der Basedowschen Krankheit findet, ein erhebliches Interesse zugewendet worden. Aber trotz vielfacher Untersuchungen kann doch heute keineswegs davon die Rede sein, dafs die Frage, ob es eine spezifische Form der Struma bei der Basedowschen Krankheit gibt oder nicht, geklärt sei.

Im folgenden will ich zunächst kurz die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen nebeneinanderstellen.

Schon vor Virchow ist als regelmäfsiger Befund in der Struma bei Basedowscher Krankheit eine gleichmäfsige Hypertrophie des Parenchyms betont worden. Von vielen Autoren wird aber eine typische anatomische Form der Struma bei Morbus Basedowii geleugnet. So unterscheidet z. B. Brissaud 2 Formen: Als erste eine „cystische Formation“ und eine zweite, die in einer Wucherung der Follikel und der „Thyroidalzellen“ bestehe, und die er als eine „hypertrophische Cirrhose“ der Thyreoidea beschreibt. Dazu erwähnt dann Renaut noch eine Sklerosierung des interlobulären Bindegewebes mit Verlegung der Lymphbahnen und infolge davon direktem Übertritt von Colloid in die Venen. Beide Autoren geben also konstante Veränderungen der Schilddrüse bei Morbus Basedowii an, bestreiten aber, dafs ihnen irgend eine spezifische Bedeutung zukäme.

Noch weiter gehen unter den deutschen Autoren Mendel, Buschan, Reinhold und Eulenburg, welche konstante anatomische Befunde in der Struma bei Morbus Basedowii überhaupt leugnen.

Anders stehen zu der Frage wieder englische Autoren, vor allen Grenfield. Sie fanden hyperplastische Erscheinungen in Form von papillären Wucherungen des Parenchyms in die Follikellumina hinein. Als Wirkung der Hyperplasie wird von ihnen eine qualitative und quantitative Veränderung des Sekretes angenommen.

Auch die meisten deutschen Autoren erkennen eine für Morbus Basedowii charakteristische Form der Struma an, und zwar soll diese bestehen in einer diffusen Hyperplasie des Parenchyms.

Lubarsch sah stets eine diffuse, harte Struma, die sich prinzipiell von der gewöhnlichen Struma colloides und parenchymatosa durch mangelhaft ausgebildete Hohlräume und papilläre Wucherungen in diese hinein unterscheidet. Die Gefäfse fand er wohl vermehrt und auch erweitert, aber nicht in dem Mafse, dafs man von einer „Struma vasculosa“ reden könne. Als weiteres Unterscheidungsmerkmal gegenüber der gewöhnlichen Struma parenchymatosa hebt er hervor, dafs er niemals typisches Colloid, sondern zumeist nur eine spärliche, körnig gerinnende Flüssigkeit in den Follikeln vorfand.

L. R. Müller sieht das charakteristische Bild der Struma bei Morbus Basedowii in einem stärkeren Zellreichtum mit Wucherung von Parenchymzellen in Form solider Stränge oder auch in unregelmäfsiger Gestalt der Follikel. An manchen Stellen bot sich ihm jedoch das gewöhnliche Bild der Struma colloides dar.

Farner fand alle möglichen Formen der Struma, falls der Morbus Basedowii sich zu einer schon bestehenden strumösen Erkrankung der Schilddrüse hinzugesellte. In den Fällen aber, wo die Struma erst als Folge des Morbus Basedowii auftrat, war sie meist eine diffus hyperplastische. Als Zeichen der Wucherung des Parenchyms führt er eine Neubildung solider Zellhaufen und ganz kleiner Follikel an und betont, dafs oft cylindrisches Epithel an Stelle des kubischen auftrete. Er legt auch grofsen Wert auf die Beobachtung eines dem Inhalt der Follikel identischen Stoffes in Lymph- und Blutgefäfsen, besonders in den Venen. Bei längerem Bestehen der Struma fand er auch das Bindegewebe verbreitert und Atrophie des Drüsengewebes.

Zu ähnlichen Befunden, wie Farner, gelangte Hämig, wenn man davon absieht, dafs er einen direkt sichtbaren Übertritt von Colloid in Lymph- und Blutgefäfse nicht anerkennt. Für Morbus Basedowii charakteristisch sieht aber auch er eine diffuse parenchymatöse Hyperplasie an. Durch lokale stärkere Ausbildung der Hyperplasie kann es auch zu einer Knotenbildung kommen. Ebenso konstatiert er das Auftreten eines dünneren

Sekretes in den Follikeln statt des normalen Colloids. An anderen Strumen sah er allerdings wieder das Bild eines gewöhnlichen knotigen Colloidkropfes. Zwischen den beiden Formen gäbe es Mittelformen. Colloide Strumen seien nur in Gegenden, in denen endemisch Strumen vorkämen, beobachtet worden und hätten dann schon vor den Basedowsymptomen bestanden. Er ist mit Farner der Ansicht, dafs sich in diesen Fällen die charakteristischen mikroskopischen Merkmale der Struma Basedowii nicht finden. Wo diese aber vorhanden sind, bedingen sie eine qualitativ veränderte Sekretion.

Askanazy fand an den von ihm untersuchten Strumen bei Morbus Basedowii ebenfalls charakteristische Veränderungen. Neben Zeichen auffällig gesteigerter Proliferation beschreibt er auch zugleich eine stärkere Desquamation der Epithelien. Auch ihm erscheint die Sekretion in der Struma gestört. Er nimmt auch einen Übertritt von colloider Substanz aus den Follikeln direkt in das Bindegewebsstroma an. Von diesen Veränderungen behauptet er, dafs sie konstant in der Struma bei Morbus Basedowii auftreten und in ihrer Gesamtheit das charakteristische Bild der Struma Basedowii geben. Einzelne von ihnen können auch in anderen Strumen gefunden werden, ohne den Verdacht auf Morbus Basedowii zu begründen.

Gegen die Schilddrüsentheorie von Möbius erhob dann wieder Ehrich Einwände. Er erkennt die für die „Wucherung“ des Parenchyms angeführten Merkmale nicht an. Die von vielen beschriebenen „papillären“ Wucherungen führt er auf Schrägschnitte interfollikulärer Septen zurück. Jedenfalls glaubt er nicht, dafs sie „sekundär gebildete in einen Hohlraum hineingewachsene Vorsprünge“ sind. Auch das vielfach angeführte Auftreten von cylindrischem Epithel erklärt er durch Schrägschnitte. Er vertritt auch die Ansicht, dafs eine echte epitheliale Zellproliferation nicht stattfände, weil Mitosen im Follikelepithel nie gefunden wurden. Dementsprechend kommt er auch zu der Überzeugung, dafs neue Follikel nicht gebildet werden. Ihm ist besonders ein starker Gefäfsreichtum der Struma bei Morbus Basedowii aufgefallen und er hält darnach dafür, dafs es sich bei der Struma Basedowii um „eine echte Struma vasculosa“ handelt.

Dieser Ansicht hat sich, wie wir gleich hier einschalten wollen, auch Kocher, der früher für die meisten Fälle von Morbus Basedowii eine diffus-hyperplastische, parenchymatöse Form der Struma annahm, später angeschlossen, indem auch er sich neuerdings dahin ausspricht, dafs sich die Struma bei Morbus Basedowii als Struma vasculosa von dem gewöhnlichen Kropf unterscheide.

Den Inhalt der Follikel in der Struma Basedowii stellt auch Ehrich als von dem normalen Inhalt verschieden dar und zwar nimmt er eine erschwerte Gerinnung an. Einen wesentlichen qualitativen Unterschied

gibt er aber nicht zu. An einen Übertritt des Follikelinhaltes in die Lymph- und Blutgefäfse, wie ihn Farner gesehen zu haben meint, glaubt er nicht.

Die Befunde und Deutungen Ehrigs wurden wieder durch Erdheim angegriffen. Er hält es nach seinen Untersuchungen von Fällen von Struma bei Morbus Basedowii für zweifellos, dafs eine lebhafte Neubildung von Follikelgewebe stattfände, die eine ziemliche Ausdehnung annehmen könnte. Die neugebildeten Follikel zeigen teils deutliche papilläre Bildungen in das Lumen hinein, teils sind sie nur klein und dann glattwandig. Neben lebhafter Neubildung konstatierte er aber auch vielfach eine degenerative Desquamation von Follikelepithelien. Die verschiedenen Zellformationen, wie papilläre Wucherungen und solide Zellhaufen können auch in anderen Strumen auftreten, für Morbus Basedowii charakteristisch hält er aber die Neubildung von Follikeln. Durch den geringeren Gehalt der Follikelzellen an Fettkörnchen unterscheiden sich nach Erdheim die neugebildeten von den alten Follikeln.

In der neuesten Auflage des Lehrbuches der speziellen pathologischen Anatomie von Ziegler wird die Ansicht vertreten, dafs es sich bei Morbus Basedowii wohl um eine spezifische Form der Struma handele, dafs diese aber heute noch nicht genau präzisiert werden könne. Das Auftreten von papillären oder papillösen Exkreszenzen in das Lumen der Follikel sei jedoch nur als ein Zeichen der Wucherung des Parenchyms aufzufassen. Neben dieser Wucherung seien aber auch zugleich Merkmale der Atrophie zu konstatieren. Hierfür wird die Arbeit von Erdheim als Zeugnis angeführt. Eine stärkere Gefäfsversorgung der Struma wird auch zugegeben, aber nur als auf dem Boden der Hyperplasie entstanden.

Aschoff beschreibt die Struma bei Morbus Basedowii als diffuser Natur. Ein bestimmter Typus könne nicht aufgestellt werden, denn die Veränderungen seien auch in schon vorher bestehenden knotigen Kröpfen zu finden. Den Gefäfsreichtum führt auch er als bemerkenswert an, wie er auch hervorhebt, Colloid in Lymph- und Blutgefäfsen, Kapillaren und Venen gefunden zu haben. Neben einer starken Desquamation der Epithelien führt er eine Proliferation derselben an, die sich in der Bildung solider Zellhaufen und schlauchförmiger, verzweigter Follikel dokumentiere. Die Form der Epithelien sei dabei häufig cylindrisch und das Epithel vielfach in Form verzweigter Papillen in das colloidarme oder -freie Lumen vorgeschoben.

Ein vollständig einheitliches Bild ist also aus den Befunden aller dieser Untersucher nicht zu entnehmen. Während mehrere Autoren überhaupt einen konstanten anatomischen Befund leugnen und andere einen solchen wohl annehmen, ihm jedoch keine charakter-

istische Bedeutung beilegen, faſst die Mehrzahl der Autoren die Struma bei Morbus Basedowii als eine diffuse parenchymatöse Hyperplasie auf.

Das Bild der Basedowschen Struma kann dadurch sehr verwickelt werden, wenn schon vorher eine Struma besteht und sich auf diese die neue Erkrankung mit ihren Veränderungen aufpfropft. Nach einigen Autoren sollen sich in diesem Falle die für Morbus Basedowii charakteristischen anatomischen Merkmale in der vergröſserten Schilddrüse nicht finden.

Diese Merkmale der Hyperplasie des Parenchyms sind nach den Autoren folgende:

1. Eine Vermehrung der Follikel mit Veränderung resp. Verzerrung ihrer Form.

2. Papilläre Wucherungen in die Lumina der Follikel.

3. Auf diesen Exkreszenzen, aber auch vielfach an Stellen glatter Follikelwand, ein cylindrisches Epithel.

4. Eine Vermehrung der Epithelzellen und Anordnung in soliden Haufen und Strängen.

Neben diesen Merkmalen der Proliferation der Epithelien werden auch vielfach Zeichen einer starken Desquamation derselben beschrieben.

Die Vaskularisation der Basedowschen Struma stellt sich nach den Autoren als stärker dar, wie in gewöhnlicher Struma. Doch wird diesem Verhalten nur von zwei Autoren, die die Struma bei Morbus Basedowii für eine „Struma vasculosa“ erklären, eine wesentliche Bedeutung beigelegt. Als Folge der diffusen Hyperplasie des Parenchyms wird von fast allen Autoren eine Veränderung der Sekretion der Art angegeben, daſs ein vermehrtes und dünneres Sekret als das normale abgesondert wird. Als Maſsstab für die chemische Verschiedenheit der Sekrete werden Gerinnbarkeit und Färbbarkeit des Follikelinhaltes benutzt.

Auf Anregung des Herrn Professor v. Baumgarten habe ich nun im hiesigen pathologischen Institut eine Anzahl von Strumen untersucht, die von an Morbus Basedowii erkrankten Patienten der hiesigen medizinischen und chirurgischen Klinik stammten. Es sollte versucht werden, ob sich aus den anatomischen Befunden ein einheitliches Moment herausfinden lieſse, das uns die Möglichkeit gäbe, aus dem anatomischen Befund an der Struma einen sicheren Schluſs auf Morbus Basedowii als Grundleiden zu ziehen.

Für meine Untersuchungen standen mir im ganzen die Präparate von 8 Fällen von Morbus Basedowii zur Verfügung. Von ihnen stammten 3 von operierten Patienten, während die übrigen 5 von teils in der medizinischen, teils in der chirurgischen Klinik Verstorbenen bei Sektionen gewonnen wurden.

Diese 8 Fälle sollen nun zunächst in Gruppen geordnet werden und

darauf sollen an der Hand dieser Gruppierung die Befunde dargelegt werden. Als Mafsstab für die Einteilung soll mir der Colloidgehalt der einzelnen Strumen dienen.

In die erste Gruppe reihe ich solche Strumen ein, bei denen sich durchweg oder doch zum gröfsten Teil in den Follikeln ein mit den angewandten Färbemitteln (Eosin, Pikrin, Fuchsin) gut gefärbtes, homogenes Colloid findet, während in die zweite Gruppe diejenigen Fälle kamen, die nur ein spärliches und mehr oder weniger verändertes Colloid aufwiesen.

Gruppe I, Fall 1. Struma eines operierten Patienten. Es wurden im ganzen 4 makroskopisch möglichst different aussehende Stellen untersucht. Die mikroskopischen Präparate wurden hier, wie bei allen anderen Fällen, teils mit Eosin-Hämatoxylin, teils mit Pikrokarmin, teils nach van Gieson gefärbt.

Auf sämtlichen Schnitten findet sich gut gefärbtes Colloid, das aber zum gröfsten Teil von der Follikelwand retrahiert ist. Der Rand des Colloids zeigt Vakuolen, die wohl ursprünglich von den kuppelförmig vorragenden Epithelzellen ausgefüllt waren. Die Follikel sind ziemlich zahlreich und nicht sehr grofs, nur im zweiten Schnitt sind die Lumina etwas gröfser.

Die Form der Follikel ist auf den einzelnen Schnitten verschieden. Auf den Schnitten von den Stellen 1 und 4 herrscht eine rundliche Form vor, während sich in den Schnitten 2 und 3 Follikel von unregelmäfsiger, länglicher, auch gebuchteter und verzweigter Gestalt finden. In allen Schnitten finden sich Follikel, die reichlich mit desquamierten Epithelzellen erfüllt sind. Das Epithel ist in seiner Form im 1. Schnitt kubisch bis platt, in den andern Schnitten finden sich dagegen des öfteren Stellen mit cylindrischem Epithel. Die Kerne stehen basal, und der nach dem Lumen des Follikels gerichtete Teil der Zelle ist protoplasmahaltig und meist ziemlich hell. Mitunter finden sich Zellen, die durch ihren grofsen, hellen Kern besonders auffallen.

Was die Anordnung der Epithelien betrifft, so finden sich auf den Schnitten 2, 3 und 4 Haufen ungeordneter Epithelien des öfteren. An Stellen des 2. Schnittes ist deutlich zu erkennen, wie sich aus diesen regellosen Haufen von Epithelzellen kleinste Follikel herausdifferenzieren: Die Zellen ordnen sich zunächst zu soliden Zellkugeln an; in der Mitte derselben finden sich dann weiter hellere, offenbar in Auflösung begriffene Zellen und schliefslich findet man ein deutliches kleines Lumen innerhalb der Zellkugeln.

Das Bindegewebe ist nirgends auffällig vermehrt, nur in den Schnitten von 2 und 3 ist es zum Teil hyalin. An vielen Stellen finden sich Blutaustritte in das Bindegewebe, die aber wohl auf die Operation zurückzuführen sind. Im interfollikulären Gewebe ist mitunter deutlich eine colloidartige Substanz zu erkennen, die dem Inhalt der Follikel gleicht. Auch in einigen Lymphspalten wurde sie beobachtet. In Blutgefäfsen konnte ich eine ähnliche Masse nicht finden. Die Gefäfse erscheinen stellenweise etwas weit und sind auf einem Schnitt ziemlich prall gefüllt.

Auffällig ist auf den Schnitten des 1. und einem Teil der Schnitte des 4. Stückes, dafs die Follikel voneinander durch weite Zwischenräume getrennt sind, die von einzelnen dünnen Fäden durchzogen werden. Einen ganz ähnlichen Befund hat Farner in einem Fall angegeben.

Gruppe I, Fall 2. Von diesem Präparat, das ebenfalls von einem operierten Patienten stammt, untersuchte ich auch 4 möglichst different aussehende Stücke. Es fanden sich hier zahlreiche, zum gröfsten Teil mit gut ge-

färbtem Colloid gefüllte Follikel. In ihrer Form waren nur die kleinsten rundlich. Im übrigen variierten Form und Gröfse der Follikel allenthalben bedeutend. Vielfach fanden sich langgestreckte Hohlräume mit Buchten und Verzweigungen. In wenigen Follikeln fanden sich auch desquamierte Epithelien. Die Form der Epithelien war auch differenter als in Fall 1. Bei weitem häufiger fanden sich hier höhere und deutlich cylindrische Zellen mit basalem Kern und hellerem innerem Teil. Auch durch bedeutende Gröfse auffallende Zellen fanden sich öfters. Ihr heller Kern erreichte oft das 3—5fache der Dimension der übrigen Kerne. An anderen Stellen fanden sich auch Follikel, deren Epithelbelag deutlich abgeplattet, die ganze Wand dünn und atrophisch war. Weiterhin finden sich auch hier auf sämtlichen Schnitten Stellen, an denen die Zellen ungeordnet nebeneinander liegen und grofse Haufen bilden. Aus diesen Epithelhaufen heraus differenzieren sich wieder neue Follikel. Hinzu kommt in diesem Falle das Auftreten von papillären Vorsprüngen in das Lumen der Follikel. Sie sind stets von hohem, cylindrischem Epithel überzogen.

Das Bindegewebe dieses Falles ist an einzelnen Stellen vielleicht etwas verdickt, zeigt aber sonst nichts besonderes. Die Blutgefäfse sind hier stärker erweitert, als in Fall 1, auch sind sie durchweg, zum Teil bis in die Capillaren hinein, prall gefüllt.

Colloiden Inhalt konnte ich auch hier in den Blutgefäfsen nicht finden, nur in den Lymphspalten.

Gruppe I, Fall 3. Auch diese Struma war durch Operation gewonnen und wurde an sechs verschiedenen Stellen mikroskopisch untersucht. Makroskopisch bot das Präparat als besondere Erscheinung, eine gröfsere, mit Blutgerinnseln zum Teil gefüllte Cyste. Im übrigen erschien sie schon makroskopisch, wie Fall 1 und 2, als „Struma colloides".

Mikroskopisch fanden sich zahlreiche Follikel mit gut gefärbtem, homogenem Colloid, das stark von der Wand retrahiert war. Am Rande und mitunter auch im Zentrum zeigte es reichliche Vacuolen. Neben diesem gut gefärbten Colloid fanden sich aber an mehreren Schnitten auch Follikel mit schwächer gefärbtem Inhalt, der auch nicht immer homogen erschien. In vielen Follikeln fand sich dann auch ein wabig oder netzförmig geronnener Inhalt, der mitunter in homogenen überging, aber deutlich schwächer gefärbt war.

Die Form der Epithelien ist auch hier ziemlich variierend. In einigen Schnitten sind sie fast durchweg kubisch, während in anderen wieder die cylindrische Form vorherrscht mit basal gestelltem Kern. Zellen, die durch erhebliche Gröfse auffallen, finden sich hier weniger, desgleichen weniger desquamierte Epithelien.

Bei weitem deutlicher als in den bisher beschriebenen Fällen finden sich hier papilläre Wucherungen der Epithelien in die Follikel hinein. Grofse, vielfach verzweigte Vorsprünge gehen von der Follikelwand und von Scheidewänden zwischen den einzelnen Follikeln in diese hinein. Das Epithel über diesen Exkreszenzen ist nicht immer, aber meistens deutlich cylindrisch. Auch Haufen ungeordneter Epithelien, aus denen sich kleine neue Follikel herauszubilden scheinen, finden sich des öfteren.

Das Bindegewebe erscheint in Schnitten, die eine lebhaftere Wucherung des Epithels zeigen, ebenfalls vermehrt, mitunter hyalin und kernarm.

Die eingangs erwähnte Cyste hat einen ziemlich derben, bindegewebigen Mantel über einer Schicht von im ganzen normalen Follikeln, die nur in der Richtung des Mantels komprimiert erscheinen.

Die Gefäfse sind mitunter ziemlich weit und zum Teil besonders in dem Cystenmantel prall gefüllt.

Die Capillaren zeigen auch zum gröfsten Teil einen starken Blutgehalt. In einer Arterie findet sich ein wabig geronnener Inhalt, in dem einige Kerne zu finden sind.

Gruppe I, Fall 4. Es folgt jetzt eine Struma, die von einer in der chirurgischen Klinik verstorbenen Patientin stammt. Von ihr wurde nur ein Ausschnitt genauer untersucht, der makroskopisch das Bild der übrigen Struma bot. In ihm finden sich zahlreiche Follikel, die ziemlich viel Colloid enthalten, das der Follikelwand dicht anliegt und sich gut färbt. In einzelnen Follikeln findet sich auch ein weniger gut färbbares Colloid, das auch nicht homogen, sondern körnig aussieht.

Das Epithel ist noch zum grofsen Teil kubisch, es finden sich aber auch schon zahlreiche Stellen, an denen es deutlich cylindrisch erscheint. In mehreren Follikeln sieht man reichlich desquamierte Epithelien, in anderen zahlreiche, meist kleine, unverzweigte papilläre Exkreszenzen. Auch die ungeordneten epithelialen Zellhaufen fehlen nicht.

Am Bindegewebe ist eine merkliche Vermehrung oder Verdickung nicht zu konstatieren.

Die Gefäfse sind wohl etwas weit, zeigen aber keine erheblichere Blutfüllung.

Gruppe I, Fall 5. Schliefslich ist in diese Gruppe der colloidreichen Strumen noch der linke Lappen der Struma einer in der chirurgischen Klinik verstorbenen Patientin zu beziehen. Dieser Lappen bot schon makroskopisch ein vollständig anderes Bild dar als der rechte. Er stellte sich als sogenannter Honigkropf dar. Er wurde an 2 Ausschnitten untersucht, die beide vollkommen das gleiche Bild boten. Es fand sich das Bild einer gewöhnlichen Struma colloides. Die Follikel waren wohl in ihrer Gröfse sehr verschieden, die gröfseren übertrafen alle bisher beobachteten der anderen Fälle erheblich, aber die Form der Follikel blieb stets mehr oder weniger rundlich. Fast in allen Follikeln liefs sich gut gefärbtes Colloid nachweisen, das nur an einigen Stellen Vakuolen zeigte; das Epithel war durchweg kubisch bis platt, nirgends cylindrisch. In der Gröfse der Zellen und Kerne waren Variationen nicht erkennbar. Auch desquamierte Epithelien fanden sich nur in sehr beschränktem Mafse. An einer Stelle liegen mehrere Follikel mit dünner, atrophischer Wand. Das Epithel ist hier platt.

Am Bindegewebe ist ein irgendwie anormaler Befund nicht zu erheben, ebensowenig an den Blutgefäfsen.

Ich wende mich nun zu der Darlegung des histologischen Befundes der Strumen aus der Gruppe II, die solche Fälle enthält, bei denen ein auffallender Mangel an gut gefärbtem, homogenem Colloid oder auch ein vollständiges Fehlen desselben zu konstatieren war. Es handelt sich hier um die Strumen von 3 Patientinnen, die in der medizinischen Klinik zum Exitus kamen und um den rechten Lappen der in Gruppe I, Fall 5 in ihrem linken Lappen schon beschriebenen Struma.

Gruppe II, Fall 1. Es finden sich hier zahlreiche kleine neben vereinzelten gröfseren Follikeln. Gut gefärbtes, homogenes Colloid findet sich jedoch nur in dem gröfsten Follikel und in einigen anderen kleineren seiner Umgebung. In den meisten Follikeln findet sich nur ein blafs gefärbtes, körniges, oft auch in einzelnen Flocken geronnenes und gefärbtes Colloid. Das Epithel ist in

grofser Ausdehnung von seiner Unterlage abgehoben und ins Lumen der Follikel abgestofsen. Oft liegt es daselbst noch in Reihen von mehreren Zellen aneinander. An vielen Zellen im Lumen der Follikel sind deutliche Zeichen des Zerfalls nachzuweisen. Es finden sich auch Follikel mit gut erhaltenem Epithelbelag, deren Lumen ebenfalls stark mit Epithelien erfüllt ist, so dafs man den Eindruck gewinnt, als sei das Follikelepithel nach seiner Loslösung von der Wand sehr rasch regeneriert worden. Vereinzelt zeigen sich an beschränkter Stelle Follikel mit plattem, atrophischem Epithel. Papilläre Exkreszenzen in das Lumen der Follikel sind häufig anzutreffen.

Die Form der Epithelien ist meist kubisch, doch finden sich auch zahlreiche Stellen mit deutlich cylindrischem Epithel. Auch an den frei im Lumen der Follikel gelegenen Epithelreihen läfst sich noch oft eine cylindrische Gestalt der Zellen erkennen. Vor allem sind die papillären Exkreszenzen zum gröfsten Teil mit hohem, cylindrischem Epithel überzogen. Stellen, an denen die Epithelzellen in soliden Haufen dicht aneinander liegen, finden sich hier nur wenige. Dagegen sind des öftern in gröfserer Ausdehnung Anhäufungen kleinster Follikel dicht nebeneinanderliegend aufgefunden worden. Auffällig grofse Zellen sind nur in geringer Anzahl wahrzunehmen.

Das Bindegewebe ist an manchen Stellen verdickt und zeigt eine gewisse Kernarmut. Deutlich hyalin ist es nirgends. Die Blutgefäfse, besonders die Venen, sind zum Teil erweitert, eine pralle Füllung ist jedoch nicht an ihnen zu erkennen.

Gruppe II, Fall 2. Von dieser Struma wurden beide Lappen je in 2 Ausschnitten untersucht.

Im linken Lappen fanden sich im 1. Stück nur wenige gröfsere Follikel von unregelmäfsiger Gestalt.

Einige von ihnen waren mit Colloid gefüllt, das aber auch nur in wenigen Fällen gut gefärbt war. Neben diesen meist gröfseren Follikeln finden sich nun zahlreiche kleine und kleinste, die nur in einzelnen Fällen einen geringen, flockigen, schlecht gefärbten Inhalt erkennen lassen. An einigen Stellen finden sich auch desquamierte Epithelzellen in den Follikeln.

Das Epithel selbst ist in den gröfseren Follikeln kubisch, mitunter sogar abgeplattet. Sehr oft finden sich jedoch auch Stellen mit ausgesprochen cylindrischem Epithel. Papilläre Wucherungen sind nicht deutlich erkennbar. Auf grofse Strecken hin sind auch ungeordnete Epithelhaufen, aus denen sich kleine Follikel herauszudifferenzieren scheinen, vorhanden. Vereinzelte Zellen fallen durch stark vergröfserte Kerne auf, die das 2-3fache der gewöhnlichen Gröfse erreichen.

Das Bindegewebe ist zum Teil stark verdickt, zeigt hyalines Aussehen und ist ziemlich kernarm. Auch die Blutgefäfswände sehen zum Teil hyalin aus. Die Lumina der Gefäfse sind an manchen Stellen erweitert, besonders die der Venen. Eine übermäfsig starke Blutfüllung zeigen sie nicht.

Auf den Schnitten von dem 2. Stück bietet sich im grofsen und ganzen ein gleiches Bild. Die gröfseren und mittleren Follikel zeigen die verschiedenste Gestalt und sind zum Teil mit ziemlich gut gefärbtem Colloid gefüllt.

Das Epithel zeigt auch hier vielfach eine Lagerung in unregelmäfsigen Haufen; oft finden sich auch papilläre Wucherungen in das Lumen der Follikel hinein. Die Zellform ist kubisch bis cylindrisch und wenige Zellen zeichnen sich durch besondere Gröfse aus. Das Bindegewebe und die Blutgefäfse verhalten sich ähnlich wie in Stück 1, nur sind letztere mitunter prall mit Blut gefüllt.

Der rechte Lappen zeigt im wesentlichen das gleiche Bild wie der linke:

Im 1. Stück Follikel der verschiedensten Form und Gröfse, aber nirgends ein gut gefärbtes Colloid. Das Epithel ist zum grofsen Teil cylindrisch. An einer Stelle zeigen sich aber auch atrophische Follikel mit mangelhaftem Epithelbelag von platten Zellen. Gröfstenteils finden sich deutliche Follikel; nur an wenigen Stellen liegen die epithelialen Zellen in regellosen Haufen. Das Bindegewebe zeigt zum Teil eine deutliche Vermehrung mit Verbreiterung der Septen. Die Blutgefäfse verhalten sich wie links.

Im 2. Schnitt trifft man nur in einigen Follikeln gut gefärbtes Colloid, in den übrigen nicht. Das Epithel erscheint hier öfter in dichten Haufen, statt in Follikeln, gelagert. Papilläre Wucherungen sind öfters vorhanden.

Die Form des Epithels ist vielfach hoch, cylindrisch. Vereinzelt finden sich gröfsere Zellen.

Das Bindegewebe ist verdickt und zeigt des öfteren ein hyalines Aussehen mit wenigen Kernen.

Gruppe II, Fall 3. An dieser Stelle will ich die Beschreibung des rechten Lappens der unter Gruppe I, Fall 5 schon in ihrem linken Lappen beschriebenen Struma einfügen. Dieser Lappen, an dem schon makroskopisch auffiel, dafs im Gegensatz zum linken kaum Colloid erkennbar war, zeigte auch mikroskopisch ein vollständig anderes Bild, das mich veranlafst, ihn gesondert an dieser Stelle zu beschreiben.

Die Follikel waren durchweg kleiner und zeigten zum grofsen Teil auch sehr unregelmäfsige, schlauchförmige und verzweigte Gestalt. Als Inhalt fand sich nirgends gut gefärbtes homogenes Colloid, meist war der Inhalt blafs gefärbt und krümelig. Die Epithelzellen erschienen zum grofsen Teil deutlich cylindrisch, besonders auf den an vielen Follikeln vorhandenen papillären Exkreszenzen. An vielen Stellen fanden sich desquamierte Epithelien in den Follikeln. In ihren Gröfseverhältnissen zeigten diese keine erheblichen Differenzen. Neben den Follikeln sind häufig ungeordnete diffuse Haufen von Epithelzellen zu sehen.

Das Bindegewebe ist vielfach stark verdickt, hyalin und kernarm. Die Gefäfse sind zum Teil weit, aber ohne bedeutendere Füllung.

Auf Schnitten von einem 2. Stück fällt zunächst ein circumscripter Knoten von kreisrunder Gestalt auf, der ein ähnliches Bild bietet, wie der ganze linke Lappen (s. o.), nur sind die Follikel in ihm unregelmäfsiger gestaltet. Das Colloid ist gut gefärbt. Um diesen Knoten herum findet sich ein Mantel von ungeordneten Epithelien, in welchen einzelne, unregelmäfsig gestaltete Follikel mit gut gefärbtem, homogenem Colloid eingeschlossen sind, neben anderen, die nur schwach gefärbte, körnige und flockige Massen enthalten. In den übrigen Follikeln dieses Stückes finden sich häufig desquamierte Epithelien neben blassem, nicht homogenem Inhalt. Das wandständige Epithel dieser Follikel ist kubisch bis cylindrisch und an einigen Stellen papillär in das Follikellumen vorgetrieben.

Das Bindegewebe ist stellenweise verdickt; die Blutgefäfse verhalten sich ähnlich wie im 1. Stück.

Gruppe II. Fall 4. Diese Struma stellte sich makroskopisch als vollständig diffuse, parenchymatöse Hyperplasie dar. Sie war derb und nicht sehr grofs. Colloid liefs sich an keiner Stelle des Schnittes durch die beiden Lappen erkennen. Bei dieser Gleichartigkeit der makroskopischen Struktur hielt ich es für genügend, aus jedem Lappen je eine Stelle, aus dem rechten unter Einschlufs eines kleinen, in sich ebenfalls diffus hyperplastisch aussehenden Knotens, zu untersuchen.

Im linken Lappen fanden sich sehr zahlreiche, kleine Follikel, von denen nur einige wenige ein gut gefärbtes, homogenes Colloid enthielten, das aber auch schon einen Übergang in blasser gefärbtes, körniges zeigte. Alle übrigen Follikel waren nur von einem blafs gefärbten, netzartig und flockig beschaffenen Inhalt erfüllt. Die Gestalt der Follikel war ziemlich regelmäfsig rundlich. Das Epithel zeigte an vielen Stellen eine cylindrische Gestalt. Daneben fanden sich überall in den Follikeln zahlreiche stark vergröfserte Zellen. Auch desquamierte Epithelien waren in zahlreichen Follikeln nachzuweisen. Solide Haufen ungeordneter Epithelzellen waren ziemlich häufig, dagegen ausgesprochene papilläre Exkreszenzen in das Lumen hinein nicht zu finden.

Das Bindegewebe zeigte sich in den stärkeren Septen zum Teil verdickt, hyalin und kernarm. Es enthielt ziemlich reichliche, prall gefüllte Blutgefäfse, von denen die Venen erweitert erscheinen. Die Capillaren zeichneten sich durch starke Blutfüllung aus.

Der rechte Lappen bot fast das gleiche Bild wie der linke, nur war in ihm gut gefärbtes Colloid überhaupt nicht zu finden. Stets sah man in den Follikeln nur den gleichen flockigen und netzförmigen, blafsgefärbten Inhalt, wie in dem allergröfsten Teil der Follikel des linken Lappens. Ferner fanden sich im rechten Lappen öfters in die Lumina vorspringende Knospen, die zumeist von einem cylindrischen Epithel überzogen waren. Solches war auch in glattwandigen Follikeln zu beobachten. Wesentliche Differenzen in den Gröfsenverhältnissen der Zellen bestanden hier nicht. Das Bindegewebe und die in ihm liegenden Gefäfse und Capillaren verhielten sich wie links.

Der oben erwähnte Knoten wiederholte das mikroskopische Bild der sonstigen Substanz des rechten Lappens, nur waren die Haufen ungeordneter Epithelien, die sich auch in den übrigen Teilen des Stücks zahlreich vorfanden, in ihm noch häufiger zu konstatieren. Um den Knoten herum, der eine fast kreisrunde Gestalt hat, läuft ein zusammenhängender Bindegewebsgürtel.

Epikritische Bemerkungen.

Es erübrigt nun noch unter Würdigung der Ergebnisse der angeführten früheren Untersuchungen und meiner eigenen Befunde Stellung zu nehmen zu der Frage, ob und durch welche Merkmale sich eine Struma als eine für Morbus Basedowii charakteristische bezeichnen lasse.

Was zunächst den makroskopischen Befund anbelangt, so kann ich nur die Angaben Farners u. A. bestätigen, dafs bei sicherem Morbus Basedowii alle möglichen Formen der Struma gefunden werden. Ich selbst fand erstens solche, die auf den ersten Blick das Bild einer knotigen Colloidstruma darboten; sodann solche, die neben einer diffusen parenchymatösen Hyperplasie sehr reichliche Colloidproduktion zeigten und schliefslich rein parenchymatöse Strumen, bei denen das Colloid vermifst wurde. Von grofsem Einflufs erscheint bei der Beurteilung der obigen Frage der Umstand, ob schon vor dem Auftreten des Morbus Basedowii eine Struma bestand. Ist dies der Fall, so beherrscht diese auch weiterhin den histologischen Befund der Struma bei Morbus Basedowii. Darüber, ob sich an einer präformierten Struma die Symptome der „Struma

Basedowii“ noch ausprägen können oder nicht, kann ich auf Grund meiner Untersuchungen eine sichere Antwort nicht geben. Ich habe beim Vergleichen meiner Befunde mit den anamnestischen Bemerkungen der Krankengeschichten kein einheitliches Resultat erzielen können. Diese Frage erscheint aber auch von untergeordnetem Werte. Jedenfalls kann sie erst mit einiger Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden nach Erledigung der Hauptfrage: Ist die bei Morbus Basedowii auftretende Schilddrüsenvergrößerung durch pathognostische histologische Veränderungen ausgezeichnet?

Gehen wir die einzelnen Veränderungen, die in reinen Fällen von „Struma Basedowii“ angetroffen wurden, der Reihe nach durch, so erscheint zunächst die Veränderung des Bindegewebes für das histologische Bild dieser Struma nicht von irgendwie bedeutungsvollem Wert. Die Ausdehnung des Stromas ist ganz davon abhängig, ob die Struma schon länger besteht, oder erst seit kurzer Zeit. Auch in einer gewöhnlichen Struma finden sich hyperplastische Verdickungen des Bindegewebes, auch hyalines Aussehen desselben und damit Hand in Hand gehende Verarmung an Kernen. Es ist ja auch natürlich, daß neben dem, wie wir gesehen haben, erheblich wuchernden Parenchym auch das Bindegewebe einerseits nicht untätig bleibt, andererseits degenerative Veränderungen erleidet.

Ich komme jetzt zu der Gefäßversorgung der Struma bei Morbus Basedowii. In diesem Punkte kann ich Ehrich und Kocher, die die Struma bei Morbus Basedowii als „Struma vasculosa“ charakterisieren wollen, keinesfalls beistimmen. Es ist natürlich zuzugeben, daß die Blutversorgung, die auch schon in der normalen Schilddrüse eine erheblich stärkere ist, als in anderen Organen, in einer hyperplastischen Drüse noch mehr auffällt. Aber eine derartige Ausdehnung der Blutgefäße, daß etwa eine Struma aneurysmatica oder varicosa daraus resultierte, ist sicher nicht häufig oder gar regelmäßig vorhanden. Somit kann eine erhöhte Blutzufuhr zu der Schilddrüse nicht die oft kolossale Größenzunahme derselben allein erklären.

Es bleibt nun noch das „Parenchym“, das secernierende Epithel der Schilddrüse übrig und diesbezüglich kann ich mich nur der Mehrzahl der bisherigen Untersucher anschließen, die in einer diffusen parenchymatösen Hyperplasie das Hauptmoment der histologischen Veränderungen bei Struma Basedowii erkennen.

Die diffuse parenchymatöse Hyperplasie äußert sich in verschiedenen histologischen Erscheinungen. In ihrem Gefolge tritt auch eine Änderung des Sekretes in der Schilddrüse auf.

Die parenchymatöse Hyperplasie äußert sich histologisch zunächst in einer Neubildung von Follikeln. Eine solche muß angenommen werden, um die enorme diffuse Größenzunahme, welche das ganze Organ

in manchen Fällen von Morbus Basedowii erfährt, erklären zu können. Die Follikel finden sich nie in dem Mafse erweitert, oder gar cystisch degeneriert, dafs man die Vergröfserung wesentlich darauf zurückführen könnte. Ebenso ist die vermehrte Blutversorgung, wie oben schon gesagt, nicht ausschlaggebend für die Vergröfserung verantwortlich zu machen.

Ferner äufsert sich die parenchymatöse Hyperplasie in der Produktion von zunächst ungeordneten Lagern epithelialen Bildungsmateriales, aus welchem sich später junge Primordialfollikel herausdifferenzieren.

Zu der Überzeugung, dafs neue Follikel gebildet werden, ist auch Erdheim gekommen, doch bin ich nicht der Ansicht, dafs die Methode der Fettkörnchenfärbung ein besonders geeigneter oder gar der einzig sichere Weg dieses Nachweises sei.

Ein weiteres Zeichen der Hyperplasie ist die Änderung der Form der Follikel in schlauchförmige, gebuchtete und verzweigte Hohlräume. Diese unregelmäfsige Gestalt entsteht zwar zum Teil wohl durch Verschmelzung benachbarter Follikel. Für den anderen, wohl gröfseren Teil ist aber anzunehmen, dafs die neugebildeten Follikel an und für sich, durch einen abnormen Bildungstrieb, eine unregelmäfsige Gestalt erhalten, denn es finden sich auch verhältnismäfsig kleine Follikel mit unregelmäfsiger Form. Auch mag in dem durch das schnelle Wachstum des Organs bedingten Druck ein ursächliches Moment für die Bildung unregelmäfsiger Hohlräume gegeben sein.

Ferner sind als Zeichen der parenchymatösen Hyperplasie die papillären Vorsprünge in das Lumen der Follikel anzusehen. Es wäre ja a priori wohl denkbar, dafs infolge Schrumpfung der Wand der Follikel bei Fixation und Härtung das Epithel partiell von seiner Unterlage abgehoben und in das Lumen leistenförmig vorgeschoben würde, doch könnten diese Artefakte nicht derartig verzweigte und grofse Vorsprünge in das Follikellumen erzeugen, wie sie sehr oft zu beobachten sind. Diese verzweigte Gestalt läfst es auch sehr wenig wahrscheinlich erscheinen, dafs es sich bei diesen „papillären Wucherungen“ um Schrägschnitte von Leisten und Kegeln handele, die durch Zusammenfliefsen mehrerer Follikel entstanden seien, wie Ehrich behauptet.

Auch in dem sehr oft zu beobachtenden Auftreten von cylindrischen Epithelien ist eine Erscheinung der parenchymatösen Hyperplasie zu erblicken. Dafs es sich hier um echtes cylindrisches Epithel und nicht etwa um Schrägschnitte durch gewöhnliche kubische Zellen handelt, dafür spricht die stets zu beobachtende absolut basale Stellung der Kerne. Bei Schrägschnitten müfste doch der Kern mehr oder weniger in der Mitte der Zellen liegen. Des öfteren ist auch ein deutlicher Übergang des kubischen in Cylinderepithel wahrzunehmen.

Von wesentlicher Bedeutung für das histologische Bild der Struma bei Morbus Basedowii scheint mir auch die Beschaffenheit des Sekretes der Drüse zu sein. Vielleicht ist dieses Moment sogar das diagnostisch ausschlaggebendste von allen gefundenen Merkmalen.

Das Sekret ist quantitativ und qualitativ verändert, es ist vermehrt und dünner, d. h. wasserreicher, als normales Colloid. Dieser gröfsere Wasserreichtum ist jedoch nicht das einzige, wodurch sich das veränderte Sekret von dem normalen unterscheidet. Er erklärt sicher die herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit, d. h. die geringere Zähigkeit und Festigkeit, auch wohl die verringerte Färbbarkeit (in Eosin, Pikrin usw.), aber nicht das veränderte optische Verhalten des Sekretes in den Follikeln der Struma bei Morbus Basedowii. Diese optische Veränderung, die Umwandlung der homogenen, glasigen Substanz in körnig-flockige Massen ist wohl darauf zurückzuführen, dafs das chemisch veränderte Sekret nicht im Stande ist, wie das normale Colloid, einen Teil des in ihm enthaltenen Wassers trotz der Härtungsmethoden festzuhalten und zu binden. Das veränderte Sekret gibt demnach seinen ganzen Gehalt an Wasser an die Härtungsmittel ab und schrumpft infolgedessen überaus stark, so dafs oft in den Follikeln nur eine geringe Menge einer kaum färbbaren, flockigen Substanz zurückbleibt. Die körnige Trübung, die sich mitunter statt der homogenen Transparenz an dem Follikelinhalt findet, ist wohl so zu erklären, dafs sich in dem wasserreichen Sekret noch immer nicht vollständig herausgezogene Wassertröpfchen finden.

Neben den Zeichen der hyperplastischen Proliferation des Parenchyms finden sich nun auch solche stärkeren Zerfalls von Drüsenzellen. Reichlicher als in anderen Strumen sieht man in der Struma bei Morbus Basedowii Epithelien, die, im Innern der Follikel gelegen, zum Teil in das Sekret eingebettet, Anzeichen des Zerfalls tragen. Das Protoplasma ist blasig, gequollen und der Kern auch oft auffallend hell. Es macht den Eindruck, als seien die Zellen durch das dünne Sekret gelockert und aufgeschwemmt worden. Auch die öfter in den Schnitten beobachteten vereinzelten vergröfserten Zellen mit hellerem Kern scheinen mir einem ähnlichen degenerativen Vorgange ihre Entstehung zu verdanken.

Die angeführten Erscheinungen und Folgeerscheinungen der parenchymatösen Hyperplasie sind nun nicht alle unbedingt erforderlich, um das histologische Bild einer Struma bei Morbus Basedowii zu geben. In ihrer Gesamtheit dokumentieren sie aber eine Art der parenchymatösen Hyperplasie, wie sie für Morbus Basedowii charakteristisch und wohl nur bei ihr zu finden sein dürfte. Einzeln können sie auch in anderen Strumen gefunden werden, ohne dafs ein Morbus Basedowii damit vergesellschaftet sein mufs.

Zum Schlufs möchte ich nicht verfehlen, meinem sehr verehrten

Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. v. Baumgarten für die Anregung zu dieser Arbeit und für die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Abfassung, sowie auch Herrn Dr. Rumpel für freundliche Anweisung bei den mikroskopischen Untersuchungen meinen aufrichtigsten Dank abzustatten. Desgleichen bin ich Herrn Staatsrat Prof. Dr. v. Bruns und Herrn Prof. Dr. v. Romberg für Überlassung von Krankengeschichten zu größtem Danke verpflichtet.

Literatur.

1. Aschoff: Pathologische Anatomie. II. Teil.
2. Askanazy: Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. LXI. 1898.
3. Bericht über die Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin in München 1906.
4. Brissaud: La Semaine médicale 1895, Nr. 39.
5. Buschan: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig-Wien 1894.
6. Delius: Ein Fall von Morbus Basedowii, J.-D. Kiel 1901.
7. Ehrich: Beiträge zur klinischen Chirurgie Bd. XXVIII, 1900.
8. Erdheim: Zieglers Beiträge Bd. XXXIII, 1903.
9. Farner: Virchows Archiv Bd. CXLIII, 1896.
10. Hämig: Archiv für klinische Chirurgie Bd. LV, 1897.
11. Kocher: Mitteilungen über Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie Bd. IX, 1902.
12. Lubarsch: Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Ärzte 67. Vers. Lübeck 1895.
13. Mattiesen: Ein Beitrag zur Pathologie, pathologischen Anatomie und chirurgischen Behandlung des Morbus Basedowii, J.-D. Erlangen 1896.
14. Mendel: Deutsche Medizinische Wochenschrift 1892, No. 5.
15. Müller F.: Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. LI, 1893.
16. Müller L. R.: Zieglers Beiträge Bd. XIX, 1896.
17. Renaut: La Semaine médicale 1895, No. 39.
18. Thorel: Ergebnisse der speziellen pathologischen Anatomie und Physiologie des Menschen und der Tiere Bd. VII, 1902.
19. Wähner: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Basedowschen Krankheit, J.-D. Neuwied 1897.
20. Ziegler: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 11. Aufl. 1906.

Lebenslauf.

Ich, Karl Ludwig Otto, bin geboren am 13. Februar 1882 in Luckenwalde, Provinz Brandenburg, als 2. Sohn des Fabrikbesitzers Ludwig Otto. Ich besuchte die Stadtschule und das städtische Realprogymnasium mit Vorschule meiner Vaterstadt von Ostern 1888 bis Ostern 1893. Nach dem Tode meines Vaters im März 1893 siedelte meine Mutter nach Dessau über, und ich besuchte das dortige Herzogliche

Friedrichsgymnasium bis Ostern 1902, wo ich das Zeugnis der Reife erhielt. Von Ostern 1902 bis Ostern 1904 studierte ich in Tübingen Rechts- und Staatswissenschaften, um mich dann dem Studium der Medizin zuzuwenden. Im S.-S. 1904 studierte ich in Leipzig und darauf von W.-S. 1904/05 bis S.-S. 1906 inkl. in Tübingen. Hier legte ich Ende Juli 1906 die ärztliche Vorprüfung ab. Im W.-S. 1906/07 und S.-S. 1907 studierte ich in Marburg, wo ich vom 1. Oktober 1906 bis 31. März 1907 meiner Dienstpflicht mit der Waffe beim Kgl. preufsischen kurhessischen Jägerbataillon No. 11 (Königin Marguerita von Italien) genügte. W.-S. 1907/08 bis W.-S. 1908/09 studierte ich wieder in Tübingen. Im S.-S. 1909 bestand ich die ärztliche Staatsprüfung und trat am 22. Juli 1909 in das praktische Jahr ein.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff), Rudolstadt.